

University of Groningen

## Endogenous and exogenous erythropoietin in left ventricular dysfunction

Belonje, Anne Merel Sophieke

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Belonje, A. M. S. (2010). *Endogenous and exogenous erythropoietin in left ventricular dysfunction*. s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# NEDERLANDSE SAMENVATTING

---

## INLEIDING

Hartfalen is een syndroom, waarbij de pompfunctie van het hart achteruitgaat en dat onder andere gepaard kan gaan met klachten van kortademigheid bij inspanning en vochtophoping in enkels en benen. Door de verminderde pompfunctie wordt ook de doorbloeding van andere organen aangetast, waaronder de hersenen, spieren en de nieren. Ondanks verbeterde behandeling blijft hartfalen een veel voorkomende aandoening die gepaard gaat met een verhoogd risico op ziekenhuisopname en sterfte. Het is dan ook van groot belang de onderliggende mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van hartfalen grondig te bestuderen teneinde nieuwe behandelingsstrategieën te ontwikkelen. Een relatief nieuw aandachtsgebied op het terrein van hartfalen is het onderzoek naar erytropoietine (Epo). Epo is een hormoon dat de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert en wordt aangemaakt door de nieren wanneer het zuurstofgehalte in het bloed is verlaagd. Daarnaast blijkt het mechanismen te activeren die een beschermende werking hebben op het hartspierweefsel.

Het doel van het onderhavige proefschrift is tweeledig. Ten eerste wordt het effect bestudeerd van gesynthetiseerd Epo op de pompfunctie wanneer dit wordt toegediend aan patiënten met een acuut myocardinfarct. Ten tweede wordt bij hartfalenpatiënten het lichaamseigen Epo-gehalte onderzocht, alsmede de oorzaken van bloedarmoede.

## BEHANDELING MET ERYTROPOIETINE

Experimentele studies waarbij onderzoek werd gedaan naar Epo-behandeling in hartfalen- en myocardinfarct-diermodellen, toonden aan dat de pompfunctie van het hart verbeterde wanneer ratten werden behandeld met Epo. Twee manieren waarop Epo dit tot stand kan brengen zijn de aanmaak van nieuwe bloedvaten in het hart en het verminderen van het aantal hartcellen dat een geprogrammeerde celdood (apoptose) ondergaat. Op grond van deze positieve resultaten in dierstudies werd een klinische pilotstudie opgezet, waarin patiënten met een hartinfarct Epo kregen toegediend. De behandeling met een eenmalige hoge dosering Epo na een succesvolle dotterbehandeling bleek goed te worden verdragen en was bovendien veilig. Om deze reden werd besloten een grotere, gerandomiseerde, multicenter studie op te zetten, de HEBE III studie, waarbij het effect van een eenmalige Epo-toediening op de pompfunctie van het hart werd onderzocht. (**hoofdstuk 2**) De resultaten van deze studie worden beschreven in **hoofdstuk 3**. Epo bleek geen effect te hebben op de linker ventrikel-functie, maar hing wel samen met een verminderd aantal 'adverse events' (aantal ongewenste voorvallen tijdens de studie).

## ANEMIE EN ERYTROPOIETINE IN HARTFALEN

Een aandoening die vaak gepaard gaat met hartfalen is een te laag hemoglobine (Hb-) gehalte (anemie of bloedarmoede). Verminderde doorbloeding van de nieren is een belangrijke oorzaak van het ontstaan van anemie in hartfalenpatiënten. Andere oorzaken zijn een verhoogd plasmavolume, ijzertekort, verhoogde ontstekingsfactoren in het bloed en een tekort aan lichaamseigen Epo.

Behalve onderzoek naar het gebruik van gesynthetiseerd Epo, worden in dit proefschrift dan ook studies naar het lichaamseigen Epo gepresenteerd. In **hoofdstuk 4** wordt het natuurlijk beloop van Epo geanalyseerd bij 224 patiënten die na een myocardinfarct tekenen van hartfalen ontwikkelden. Epo-spiegels werden vastgesteld bij -respectievelijk- het ziekenhuisontslag, na 1 maand en 1 en 2 jaar na het myocardinfarct. Na 1 jaar bleek de samenhang tussen Epo en Hb te zijn verdwenen en werd de hoogte van de Epo-spiegels enkel nog verklaard door verhoogde waarden van de ontstekingsfactor C-Reactive Protein (CRP). In **hoofdstuk 5** wordt de relatie tussen verhoogde ontstekingswaarden en de ontwikkeling van anemie bij 326 hartfalenpatiënten onderzocht. Van alle patiënten werden de waarden van Epo en Hb bepaald, alsmede drie ontstekingsfactoren die het Hb gehalte negatief kunnen beïnvloeden: high sensitive (hs)CRP, Interleukine (IL)-6 en Tumor Necrose Factor-alfa (TNF- $\alpha$ ). Patiënten met anemie vertoonden verhoogde spiegels van hsCRP en IL-6. Daarnaast bleek een verhoogd hsCRP een onafhankelijke voorspeller van anemie. De aanwezigheid van een verhoogd hsCRP en IL-6 bleek voorts alleen bij de anemische patiënten samen te hangen met een slechte prognose. Verhoogde ontstekingsfactoren zijn dus niet alleen een oorzaak van het ontstaan van anemie, hun verhoogde aanwezigheid bij anemische hartfalen patiënten blijkt bovendien een slechte prognose te voorspellen. Ten slotte worden in **hoofdstuk 6** de Epo-spiegels van 605 hartfalenpatiënten onderzocht. Hieruit bleek dat een eenmalige meting van een verhoogde Epo-spiegel een verhoogde kans gaf op een nadelige prognose. Dit vormt een bevestiging van eerdere onderzoeksresultaten. Een nieuwe bevinding van deze studie was evenwel dat patiënten met een persisterend hoog Epo-gehalte (boven de mediaan bij aanvang én bij 6 maanden na het infarct), een nog slechtere prognose bleken te hebben. Voorts werd gekeken in hoeverre de Epo-waarde passend was voor het Hb-gehalte. Hiertoe werd de verwachte Epo-waarde voor het gemeten Hb-gehalte vergeleken met de daadwerkelijk gemeten Epo-waarde. Met deze gegevens kon de 'observed/predicted' (O/P) waarde van Epo worden berekend. Bijna 80% van de patiënten vertoonden een verlaagde O/P waarde, hetgeen duidt op een te lage Epo productie. Daarnaast hadden patiënten met een verhoogde O/P waarde een slechtere prognose dan patiënten met een normale of verlaagde O/P waarde. Uitgaande van deze resultaten en die uit voorgaande hoofdstukken, lijkt Epo bij hartfalen niet zozeer door het Hb-gehalte gestimuleerd te worden, maar veeleer door andere factoren, zoals verhoogde ontstekingsfactoren en mogelijk zuurstoftekort in het hartspierweefsel zelf.

## TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Al bijna 10 jaar wordt er door onze afdeling onderzoek gedaan naar Epo en de effecten van Epo-behandeling op de linker ventrikelfunctie. Uit de resultaten van deze, voornamelijk experimentele, onderzoeken, bleek toediening van Epo veilig en bleek het een belangrijke bescherming te geven tegen het ontwikkelen van hartfalen na een hartinfarct. Klinische studies waarin werd gekeken naar de effecten van Epo-behandeling bij patiënten met hartfalen en anemie, toonden aan dat Epo-toediening veilig was en dat het een positief effect had op symptomen van hartfalen. Op dit moment wordt een grote studie uitgevoerd die het effect van Epo-behandeling op mortaliteit en morbiditeit bij anemische hartfalenpatiënten onderzoekt (RED-HF studie).

In tegenstelling tot de positieve effecten van Epo bij hartfalen, zijn resultaten van studies met andere patiëntengroepen minder positief. Zo bleek bij patiënten met een ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) behandeling met Epo samen te hangen met een verhoogde overlijdenskans. Daarnaast toonde een tweetal studies bij anemische nierfalenpatiënten aan dat toediening van Epo ter ophoging van het Hb naar normaalwaarden geen verbetering van symptomen gaf ten opzichte van ophoging naar lagere Hb-waarden. De behandeling met Epo ter ophoging van het Hb naar normaalwaarden leidde in 1 studie zelfs tot een verhoogd aantal 'adverse events'. Een andere studie onder anemische nierfalenpatiënten met diabetes, liet zien dat Epo geen klinische verbetering gaf ten opzichte van placebo en zelfs een verhoogd CVA risico gaf. In conclusie, vergeleken met andere patiëntengroepen lijkt behandeling van anemische hartfalenpatiënten met Epo veilig. Er wordt dan ook vol verwachting uitgekeken naar de resultaten van de RED-HF studie.

Onlangs is een aantal studies verricht waarin het effect van Epo op de linker ventrikelfunctie na een myocardinfarct werd onderzocht. Onze studie liet zien dat de toediening van een eenmalige hoge dosering Epo veilig was en dat de met Epo behandelde groep zelfs een verminderd aantal 'adverse events' vertoonde. In een andere studie, waarbij op drie opeenvolgende dagen na het infarct Epo of placebo werd toegediend, vonden daarentegen wel meer 'adverse events' plaats in de Epo-groep. Mogelijk berusten deze contrasterende resultaten op verschillen in doseringsschema. Het is daarom wenselijk dat er een grote, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie wordt opgezet, die naast het beschermend effect van Epo op de pompfunctie ook de veiligheid van Epo-toediening na een infarct onderzoekt.

Dit proefschrift samenvattend kan worden geconcludeerd dat bij patiënten met hartfalen sprake is van verhoogde Epo-spiegels in het bloed hetgeen samenhangt met een ongunstige prognose. De hoogte van het Epo-gehalte lijkt niet zozeer te worden bepaald door het Hb-niveau, maar door verhoogde ontstekingsfactoren. Voorts kan worden geconcludeerd dat Epo-toediening bij patiënten met een acuut hartinfarct veilig lijkt en een beschermende werking op het hart lijkt te hebben. Toekomstige studies met Epo bij patiënten met hartaandoeningen zullen moeten uitwijzen in hoeverre Epo daadwerkelijk een toegevoegde waarde heeft voor de bescherming van de pompfunctie van het hart.



